

LUCIANO RAMOS BOFF

**TRATAMENTO FARMACOLÓGICO DA
HIPERTENSÃO NO PACIENTE DIABÉTICO**

**Trabalho apresentado à Universidade
Federal de Santa Catarina, para a
conclusão no Curso de Graduação em
Medicina.**

**FLORIANÓPOLIS
1998**

LUCIANO RAMOS BOFF

**TRATAMENTO FARMACOLÓGICO DA
HIPERTENSÃO NO PACIENTE DIABÉTICO**

**Trabalho apresentado à Universidade
Federal de Santa Catarina, para a
conclusão no Curso de Graduação em
Medicina.**

**Coordenador do Curso: Dr Edson J. Cardoso
Orientadora: Dra Ana Maria Nunes de Faria Stamm**

**FLORIANÓPOLIS
1998**

AGRADECIMENTOS

A Deus.

À minha família, pelo incentivo e apoio.

À Flávia, minha noiva, pela compreensão e paciência por tantos momentos roubados.

À minha orientadora, Dr^a Ana Maria, pela solidez do acompanhamento.

A todos os professores do Curso de Medicina da UFSC.

Aos médicos, enfermeiros e funcionários do HU.

Aos colegas, pela amizade.

ÍNDICE

1. Introdução	7
2. Revisão da literatura	10
2.1. Considerações gerais	10
2.2. Classes de agentes anti-hipertensivos	12
2.2.1. Diuréticos	12
2.2.2. Inibidores da enzima conversora da angiotensina II	14
2.2.3. β - bloqueadores	15
2.2.4. Agonistas alfa central	16
2.2.5. Bloqueadores alfa adrenérgicos.....	17
2.2.6. Vasodilatadores diretos	18
2.2.7. Antagonistas dos canais de cálcio	18
2.2.8. Antagonistas do receptor da angiotensina II	19
3.Objetivo	21
4. Método	22

5. Resultados	23
6. Discussão	30
7. Conclusões	35
8. Referências bibliográficas	36
9. Normas adotadas	40
10. Resumo	41
11. Summary	43

1. INTRODUÇÃO

A hipertensão arterial sistêmica (HAS), definida como uma pressão arterial maior ou igual a 140/90mmHg, além da alta prevalência na população (em torno de 20%) ¹, está associada a uma importante taxa de morbimortalidade, resultante principalmente do acometimento dos chamados órgãos-alvo(coração, cérebro, rins, olhos e vasos) . Quando o óbito ocorre, estima-se que aproximadamente 50% seja por origem cardiovascular ².

O diabetes mellitus (DM), cuja prevalência no Brasil é, segundo dados do Ministério da Saúde, em torno de 7,6% da população urbana entre 30 e 69 anos, também apresenta, tal como a hipertensão, as doenças cardiovasculares como principal causa de mortalidade ^{3,4}.

A associação HAS e DM é mais comum em negros, homens (abaixo de 50 anos), mulheres (acima de 50 anos) e naqueles de baixo nível sócio econômico ⁶.

Estudos demonstram ser a hipertensão em torno de duas vezes mais freqüente entre os indivíduos com diabetes do que na população geral ^{1,4-6}, além de aumentar com a idade e a duração da doença. O risco de morte por doença cardiovascular é duplicado nos portadores desta associação (DM e HAS), quando comparado àqueles com hipertensão mas sem diabetes ^{2,5}. Eventos como acidente vascular encefálico também se encontram consideravelmente elevados neste tipo de paciente, denotando o maior acometimento micro e macrovascular⁶.

Essas observações são importantes para ressaltar a necessidade do diagnóstico precoce e do tratamento anti-hipertensivo eficiente, nos pacientes que além de hipertensão tem diabetes, seja por medidas não farmacológicas (modificações no estilo de vida) , farmacológicas (drogas anti-hipertensivas) ou pela associação de ambas, no intuito de controlar os níveis tensionais e principalmente proteger os órgãos-alvo ^{5,6}.

Os últimos consensos sobre tratamento da hipertensão arterial^{1,7} trazem como tendo indicação de terapia farmacológica imediata os pacientes diabéticos que tenham níveis tensionais a partir de 130 a 139 mmHg de pressão arterial sistólica e 85 a 89 mmHg de pressão arterial diastólica. Não são portanto, classificados como hipertensos mas, como portadores de pressão arterial definida como normal-alta. Esta conduta denota toda a preocupação com o risco cardiovascular elevado que este tipo de paciente apresenta ^{1,7}.

O objetivo primário da terapêutica farmacológica anti-hipertensiva, de preferência sempre associada a medidas não farmacológicas (redução do peso, aumento da atividade física, redução da ingesta de sódio, diminuição do consumo de álcool, abandono do tabagismo redução da ingesta de gorduras, ingesta adequada de cálcio e magnésio) é atingir uma pressão arterial menor do que 130/85 mmHg^{6,7}.

O controle da hipertensão arterial sistêmica tem demonstrado reduzir tanto as complicações características do diabetes (reduzindo a taxa de declínio da função renal naqueles portadores de nefropatia diabética) quanto as complicações da própria hipertensão (doenças cardiovasculares, cerebrovasculares e renais) ^{6,7}.

A discussão sobre a abordagem farmacológica anti-hipertensiva do paciente hipertenso com diabetes é motivo de vários estudos e inclusive deste trabalho científico. Algumas drogas, tradicionalmente utilizadas para o tratamento do hipertenso não diabético, muitas vezes não são as drogas de primeira escolha para os pacientes hipertensos com diabetes, seja pelos seus efeitos adversos, seja porque não oferecem o grau esperado e/ou almejado de proteção aos órgãos-alvo ¹⁴.

As drogas já consagradas como arsenal terapêutico nos hipertensos em geral, como diuréticos e B-bloqueadores, perderam espaço neste tipo de paciente para drogas consideradas alternativas, como os inibidores da enzima conversora da angiotensina II (IECA) e os antagonistas dos canais de cálcio (ACC). Além de não afetarem adversamente o metabolismo lipídico e glicídico^{5,8}, têm uma possível maior eficácia na proteção aos órgãos alvo, nefroproteção no caso do diabetes tipo 1 (mais especificamente os IECA) ⁹ e proteção ao sistema cardiovascular no caso de diabetes tipo 2 ⁷.

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1. Considerações gerais

Antes de iniciarmos a análise de cada classe de anti-hipertensivo em particular, é importante que façamos a distinção entre os pacientes hipertensos com DM tipo 1 e os hipertensos portadores de DM tipo 2, pois o mecanismo desencadeador e/ou responsável pela manutenção da hipertensão tem origem diferente em cada um dos tipos de diabetes.

No DM tipo 1 a hipertensão está freqüentemente relacionada à nefropatia diabética^{1,5,6}, não sendo esta comum até o momento em que evidencia-se acometimento renal, caracterizado principalmente pelo aumento da excreção urinária de albumina. O fator hemodinâmico mais cogitado como sendo o responsável pelo dano renal é o aumento da pressão capilar glomerular, com conseqüente hiperfiltração glomerular, culminando na glomeruloesclerose¹⁰.

A nefropatia diabética acomete aproximadamente 25% a 40% dos diabéticos do tipo 1¹⁰, com um pico de incidência ocorrendo após 20 anos de doença. Um estudo demonstrou que, mesmo entre aqueles pacientes portadores de microalbuminúria (albumina urinária entre 20 e 200µg/min), ou seja, nefropatia incipiente, os níveis tensionais já se encontravam elevados; este fato não ocorria entre os diabéticos normoalbuminúricos⁵.

Já no DM tipo 2, a alteração que se encontra associada à hipertensão, é o estado de resistência aumentada à insulina^{5,6,8}, com conseqüente menor captação de glicose (principalmente a nível muscular), aumento da glicemia plasmática e, por fim, hiperinsulinemia compensatória.

Supõe-se que o aumento da insulina seja um dos grandes responsáveis pela origem e/ou manutenção dos níveis tensionais elevados no DM tipo 2.

A insulina aumenta a atividade do sistema nervoso simpático, promove maior retenção renal de sódio, induz à proliferação das células musculares lisas vasculares e atua no transporte iônico transmembrana, aumentando as concentrações intracelulares de sódio e cálcio, com conseqüente aumento do tônus vascular e da excitabilidade celular¹¹.

Além destes efeitos, é uma das grandes implicadas na piora do perfil lipídico, alteração esta freqüentemente encontrada neste tipo de diabetes, onde é comum a presença de triglicerídeos e relação LDL-colesterol (lipoproteína de baixa densidade) /HDL-colesterol (lipoproteína de alta densidade) aumentados e baixo HDL-colesterol⁸.

Entretanto, apesar do grande número de estudos a respeito, o papel da resistência à insulina vs hiperinsulinemia na gênese e/ou manutenção da hipertensão não está claro.

Por último, pela freqüente associação deste tipo de diabetes com a obesidade, tem-se aventado a possibilidade da resistência insulínica vs hiperinsulinemia ser a ligação entre hipertensão-diabetes-obesidade. Ao acrescentar-se outros dois fatores, dislipidemia e doença arterial coronariana, tem-se a síndrome X de Reaven ou simplesmente síndrome X⁸.

É evidente que a droga ideal para tratar a hipertensão do diabético tipo 1 seria aquela que, além de reduzir adequadamente os níveis tensionais elevados, apresentasse um efeito nefroprotetor, para tentar prevenir ou ao menos retardar, o declínio inexorável da função renal.

Ainda em relação aos pacientes com diabetes tipo 1, deve-se dar preferência às medicações que não interfiram nos episódios de hipoglicemia, dificultando o seu reconhecimento e/ou prolongando-os.

Nos hipertensos com DM tipo 2, a droga ideal seria aquela que, além da boa eficácia anti-hipertensiva, tivesse a capacidade de melhorar a sensibilidade à insulina, reduzindo desta forma o grau de hiperinsulinemia ⁵.

2.2. Classes de drogas anti-hipertensivas

A literatura médica sobre o tratamento farmacológico da hipertensão no paciente diabético menciona diversas classes de drogas. Tentaremos, a partir de agora, ressaltar as principais vantagens e desvantagens do uso de cada uma delas.

2.2.1. Diuréticos

São das drogas mais antigas e utilizadas no tratamento da HAS, apresentando como atrativo, além da eficácia como monoterapia, o baixo custo. No paciente diabético tem-se mostrado eficaz no controle da pressão arterial, porém aumenta a resistência à insulina e diminui a sua secreção⁸; este efeito pode ocorrer mesmo quando utilizados em baixas doses ¹².

Os diuréticos podem induzir hiperuricemia, hipomagnesemia e hipocalemia, sendo que as duas últimas predispõem à arritmias ventriculares². Pioram o perfil lipídico, através do aumento do LDL-colesterol e do VLDL-colesterol (lipoproteína de muito baixa densidade)^{5,8}.

Em relação à hipocalemia, vários estudos demonstraram que a ocorrência de piora da tolerância à glicose é mais frequentemente encontrada naqueles

pacientes que desenvolvem hipocalcemia em uso de terapêutica diurética, do que naqueles que se mantêm normocalêmicos¹². Este fato está provavelmente relacionado à produção deficiente de insulina frente a elevações da glicemia, na presença de baixos níveis séricos de potássio¹².

Contudo, apesar dessas reações adversas, vários estudos ainda colocam os diuréticos em posição de destaque.

O “trial” ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial), coloca os diuréticos (em baixas doses) e IECA como agentes de primeira linha para prevenção de eventos cardiovasculares neste tipo de paciente¹³.

Outro estudo, o MIDAS (Multicenter Isradipine Diuretic Atherosclerosis Study), que comparou a isradipina (antagonista dos canais de Ca^{++} de duração intermediária) e a hidroclorotiazida (diurético tiazídico), mostrou um risco para eventos cardiovasculares três vezes menor no grupo que recebeu o diurético¹³.

Em um outro extremo, Siscovick¹⁴ e Warram et al¹⁴ encontraram uma alta taxa de mortalidade com os diuréticos no tratamento de pacientes diabéticos¹⁴, embora se saiba que o uso de doses menores dessas drogas possam diminuir os riscos de efeitos adversos.

Deve-se tomar cuidado na utilização de diuréticos poupadores de potássio na presença de doença renal avançada, pelo risco de provocarem hiperpotassemia, lembrando-se ainda que, quando a creatinina sérica atinge valores superiores a 2mg/dl, pode ser necessária a substituição por um diurético de alça⁶.

2.2.2. Inibidores da Enzima Conversora da Angiotensina II

São apontados, pela maioria dos estudos, como a droga de escolha no hipertenso diabético¹⁵⁻¹⁹, pois não pioram a sensibilidade à insulina, nem alteram o perfil lipídico.

Têm um provável efeito renoprotetor que vai além daquele esperado pela redução da pressão arterial sistêmica, lentificando a progressão da lesão renal e diminuindo a taxa de albuminúria em pacientes normo e microalbuminúricos, e provavelmente também nos macroalbuminúricos.

Em relação à albuminúria, vários estudos comparando IECA com antagonistas dos canais de cálcio¹⁵ e IECA com β -bloqueadores¹⁷, demonstraram ser os IECA mais eficientes na sua redução do que outras classes de agentes anti-hipertensivos.

Estes dados sugerem que os IECA têm mecanismos de ação peculiares, para os quais são levantadas algumas hipóteses: promovem a queda da pressão arterial, associada à queda do tônus vascular eferente, com conseqüente redução da mediada pressão de filtração glomerular; previnem a proliferação - angiotensina II - da musculatura lisa vascular, celular mesangial e da acumulação matricial²⁰.

Entre os efeitos colaterais, sem dúvida a hipercalcemia é a que merece maior atenção. Como ela também pode estar relacionada à nefropatia diabética clínica, deve-se evitar a associação de IECA com diuréticos poupadores de potássio e/ou suplementos de potássio.

O controle periódico dos níveis séricos de potássio dos pacientes em uso de IECA é fundamental na presença de hipoaldosteronismo hiporreninêmico. Esta condição pode acompanhar algumas nefropatias crônicas, ocorrendo com

freqüência entre os diabéticos. Este é um dos motivos pelo qual este tipo de paciente é mais susceptível à desenvolver hipercalemia².

A redução da filtração glomerular, com conseqüente aumento dos níveis séricos de uréia e creatinina com o uso dos IECA, deve levantar a suspeita de hipertensão renovascular bilateral ou de rim único^{2,6}.

Essas drogas são contra-indicadas durante a gravidez e em mulheres em idade fértil, que não usem método anticoncepcional seguro, por terem sido relatados sérios problemas com os neonatos^{1,6,7}. Tosse é um efeito colateral que pode aparecer; angioedema, exantema, perda do paladar e leucopenia ocorrem raramente⁷.

O VI Relatório do Comitê Nacional Conjunto sobre Prevenção, Detecção, Avaliação e Tratamento da Hipertensão Arterial Sistêmica(The VI Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure - JNC VI)⁷ traz como compulsória a indicação de IECA no paciente com DM tipo 1 e proteinúria, e ressalta a possibilidade de efeitos favoráveis no DM tipo 2 com proteinúria. O III Consenso Brasileiro de Hipertensão Arterial (III CBHA)¹ salienta o efeito benéfico dessas drogas devido, principalmente, à sua neutralidade metabólica (perfil lipídico e controle glicêmico) e ao efeito renoprotetor nos pacientes portadores de nefropatia diabética (incipiente e clínica).

2.2.3. β -Bloqueadores

Segundo o JNC VI, em conjunto com os diuréticos, os B-bloqueadores devem ser as drogas de escolha no início da terapia farmacológica anti-

hipertensiva na presença de HAS não-complicada, na ausência de indicação para algum outro tipo de droga.

Porém, na presença de DM, esta classe de anti-hipertensivos fica relegada a segundo plano, em grande parte pelos seus efeitos colaterais. Destaca-se a piora da resistência à insulina (com exceção dos B-bloqueadores com atividade simpaticomimética intrínseca) e do perfil lipídico, diminuição do HDL-C(lipoproteína de alta densidade) e aumento dos TG (triglicerídeos)⁸. Provocam impotência, principalmente naqueles com neuropatia autonômica⁵, tornam mais difícil o reconhecimento dos episódios hipoglicêmicos, cuja sintomatologia é mediada basicamente pelas catecolaminas; impedem a elevação de rebote da glicemia, durante episódio hipoglicêmico, em diabéticos usuários de insulina^{5,14} e pioram a circulação nos pacientes portadores de doença arterial periférica.

Apesar disto, na presença de certas doenças associadas, são drogas de grande valia no arsenal terapêutico. Como exemplo, temos o período pós-IAM (infarto agudo do miocárdio) , indicação compulsória ao uso dos agentes B-bloqueadores⁷.

Estudos mostram que a proteção contra eventos cardiovasculares obtida pelos pacientes diabéticos em uso de B-bloqueadores é igual ou maior àquela dos não diabéticos que também fazem uso desta medicação^{7,21}.

2.2.4. Agonistas alfa central

Essa classe de drogas, que já foi amplamente utilizada, tem como representante maior a metildopa, seguida pela clonidina.

Pelos seus efeitos colaterais, decorrentes principalmente da ação central (como hipotensão postural e disfunção sexual)^{2,5} e devido ao aparecimento de

agentes mais eficazes e mais toleráveis, estão relegados a segundo plano para o tratamento do hipertenso diabético. Possuem, no entanto, o benefício de não interferir no metabolismo dos carboidratos e não piorar o perfil lipídico⁵. Um de seus representantes (guanabenz) mostrou-se capaz até mesmo de reduzir o CT (colesterol total)². A moxonidina mostrou, em um estudo, melhorar a sensibilidade à insulina²².

2.2.5. Bloqueadores Alfa Adrenérgicos

Seria uma das drogas de primeira escolha no hipertenso diabético (boa eficácia na redução da PA, provável melhora na sensibilidade insulínica, podendo até mesmo melhorar o perfil lipídico)^{3,8}, não fosse pelo seu principal efeito colateral - a hipotensão postural¹ (mais relacionada à primeira dose da medicação), principalmente nos diabéticos com neuropatia autonômica. Já a impotência sexual, apesar de ser um efeito colateral desagradável, é bem menos freqüente⁵.

Deste grupo de drogas, o prazosin, além de ser a mais conhecida, é, sem dúvida, a que mostra uma melhora mais evidente do quadro metabólico, principalmente em relação ao perfil lipídico, diminuindo os níveis de colesterol total⁸.

É importante ressaltar que, quando se encontra presente a dislipidemia, a utilização de um bloqueador alfa-1 torna-se uma opção interessante, como ressalta tanto o JNC VI quanto o III CBHA.

2.2.6. Vasodilatadores Diretos

Possuem a vantagem de ter um efeito neutro sobre o metabolismo glicídico e sobre o perfil lipídico, podendo até mesmo reduzir o colesterol⁵. Desta forma, seria uma classe de anti-hipertensivos adequada para o tratamento da associação HAS e DM, não fosse pela necessidade da sua associação com diuréticos e B-bloqueadores, para minimizar a retenção de líquido e o aumento da frequência cardíaca, como mecanismo compensatório à queda da resistência vascular periférica^{1,2,5}.

2.2.7. Antagonistas dos Canais de Cálcio

Possuem boa eficácia anti-hipertensiva, não interferem com a resistência à insulina e não prejudicam o perfil lipídico^{5,8}.

Alguns estudos experimentais alertam para a possibilidade dos antagonistas dos canais de cálcio terem, assim como os inibidores da ECA, um efeito renoprotetor (supostamente relacionado a um efeito inibitório sobre o crescimento celular mesangial)¹⁵. Diminuem a excreção urinária de proteínas, efeito este que, como sugerem alguns estudos, relaciona-se à diminuição dos níveis tensionais⁵.

Já os antagonistas dos canais de cálcio de curta duração, mais especificamente a nifedipina, em um estudo de meta-análise feito por Weidmann et al., mostrou um aumento na albuminúria de 21%, ao passo que outros antagonistas dos canais de cálcio (ACC) reduziram-na em 24%¹⁵.

O estudo EPESE (Established Populations for Epidemiologic Studies of the Elderly)¹³, que comparou a nifedipina (ACC de curta duração) com agentes B-

bloqueadores, em pacientes hipertensos diabéticos idosos, encontrou uma taxa de mortalidade três vezes maior no grupo que recebeu o antagonista do cálcio.

Um outro estudo, o ABCD (Appropriate Blood Pressure Control in Diabetes)¹³, que comparou a nisoldipina (ACC de longa duração) com o enalapril (IECA), mostrou uma associação muito maior de infarto do miocárdio (fatal e não fatal) no grupo que recebeu nisoldipina do que no que fez uso de enalapril.

No diabético portador de neuropatia autonômica, possuem a vantagem de raramente causarem hipotensão postural e/ou impotência⁵.

Quando angina e/ou alguns tipos de taquicardias supra-ventriculares estiverem associadas ao quadro clínico do paciente, tornam-se uma alternativa interessante pelos efeitos favoráveis que podem desempenhar nessas situações⁷.

Segundo o Dr. Franz Messerli, a combinação de um ACC com um IECA seria uma associação interessante para a proteção vascular e de órgãos-alvo, no paciente com HAS e DM²³. Mesmo assim, são necessários estudos adicionais para comprovar o provável efeito sinérgico dessa associação de drogas sobre a microalbuminúria e a evolução da doença renal¹⁴.

Como efeitos colaterais, pode desencadear cefaléia, rubor facial, tontura, estimulação simpática reflexa (estes mais relacionados aos diidropiridínicos de curta duração), edema periférico, depressão cardíaca (inotrópica e cronotrópica) e constipação (mais comum com o uso do verapamil)^{1,2,7}.

2.2.8. Antagonistas do Receptor da Angiotensina II

Estas drogas possuem efeito semelhante aos IECA, reduzindo eficazmente a pressão arterial mesmo como monoterapia¹, tendo vantagem o fato de não

provocarem tosse seca ⁷. Na presença de insuficiência cardíaca, já mostraram reduzir a morbi-mortalidade¹; não pioram a resistência à insulina (podem até melhorá-la) e parece terem um efeito neutro sobre o perfil lipídico ⁸.

Como há poucos estudos envolvendo essas drogas, em comparação com a vasta literatura a respeito dos demais anti-hipertensivos, além da incerteza de um efeito protetor renal e cardíaco como o que tem demonstrado ter os IECA, fica claro, pelo IV JNC, que os antagonistas dos receptores da angiotensina II (ARA II) devem ser utilizados, preferencialmente, apenas nos pacientes que possam obter algum benefício com os IECA, mas nos quais estes sejam intoleráveis pelos efeitos adversos.

3. OBJETIVO

Verificar se as classes de agentes anti-hipertensivos mais utilizadas no tratamento dos hipertensos com diabetes mellitus, atendidos no ambulatório de Clínica Médica do Hospital Universitário(HU) - UFSC, são as que parecem ter maior vantagem para estes pacientes segundo a literatura.

4. MÉTODO

4.1. Delineamento do estudo

Estudo do tipo descritivo, observacional e exploratório.

4.2. População

Foram analisados 77 prontuários de pacientes atendidos no ambulatório do Serviço de Medicina Interna do Hospital Universitário (HU) da Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC) preenchidos por médicos do curso de pós-graduação (*“latu sensu”*) em Clínica Médica.

4.3. Critérios de inclusão e exclusão

O levantamento inicial foi feito através das agendas do ambulatório da área “B”, onde foram selecionados todos os pacientes que receberam o diagnóstico de HAS e DM, no período de janeiro a junho de 1997. No Serviço do Prontuário do Paciente, foram analisados os prontuários previamente selecionados, obtendo-se dados sobre idade, raça, sexo dos pacientes e droga(s) anti-hipertensiva(s) prescrita(s) na última consulta. Se na mesma não houvesse menção de terapia farmacológica, foi considerada(s) a(s) última(s) droga(s) prescrita(s).

Não foram analisados o nível da pressão arterial, o controle(clínico e/ou laboratorial) do diabetes e a presença ou ausência de outras doenças associadas.

5. RESULTADOS

Durante o período de janeiro a junho de 1997, foram atendidos 77 pacientes com diagnóstico de hipertensão arterial sistêmica e diabetes, que fizeram parte deste estudo. Desses, a maioria tinha idade igual ou superior a 50 anos (70/77 (90,9%)), pertencia à raça branca (73/77 (94,8%)), era do sexo feminino (58/77 (75,3%)) e todos portadores de diabetes mellitus do tipo II.

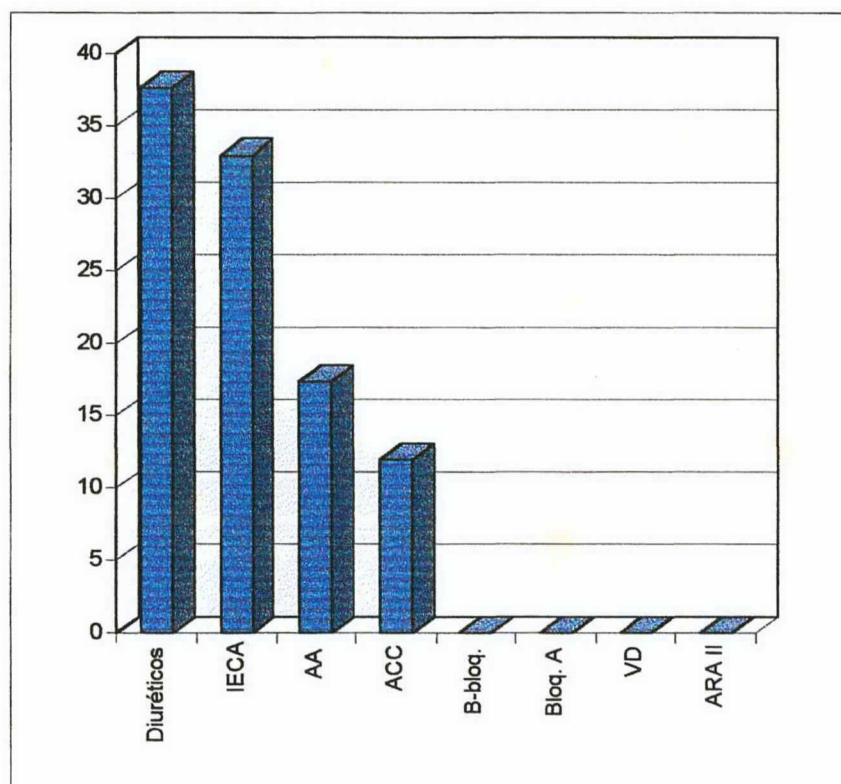
Em relação ao número de prescrições por drogas, 37,6% (41/109) eram diuréticos, 33% (36/109) IECA, 17,4% (19/109) agonistas alfa central e 11,9%(13/109) antagonistas dos canais de cálcio (cada classe de droga utilizada tanto como monoterapia como em associação) (tabela I e gráfico 1).

Tabela I - Classes de anti-hipertensivos utilizadas como monoterapia ou terapia combinada

DROGA	Nº PRESCRIÇÕES/ DROGA	(%)
DIURÉTICOS	41	37,6
IECA	36	33,0
AA	19	17,4
ACC	13	11,9
B-BLOQ.	-	-
BLOQ. A	-	-
V.D	-	-
ARA II	-	-
TOTAL	109	100

*IECA = inibidores da enzima conversora da angiotensina II; AA = agonista alfa central; ACC= antagonistas dos canais de cálcio; B-BLOQ.= β -bloqueadores; BLOQ. A = bloqueadores alfa periférico; V.D = vasodilatadores diretos e ARA II = antagonistas do receptor da angiotensina II.

Gráfico 1 - Classes de anti-hipertensivos utilizadas como monoterapia ou terapia combinada



*IECA= inibidores da enzima conversora da angiotensina II; AA= agonista alfa central; ACC= antagonistas dos canais de cálcio; B-BLOQ.= β -bloqueadores ; BLOQ. A= bloqueadores alfa periférico; V.D= vasodilatadores diretos e ARA II= antagonistas do receptor da angiotensina II.

A monoterapia predominou (47/77(61%) sobre a terapia combinada ou seja, associação de duas ou mais drogas(30/77(38,9%)).Os IECA foram os mais prescritos entre os pacientes que usavam apenas uma medicação (38,3%), seguidos pelos diuréticos(25,5%), agonistas alfa central(23,4%) e antagonistas dos canais de cálcio(12,7%).(tabela II e gráfico 2).

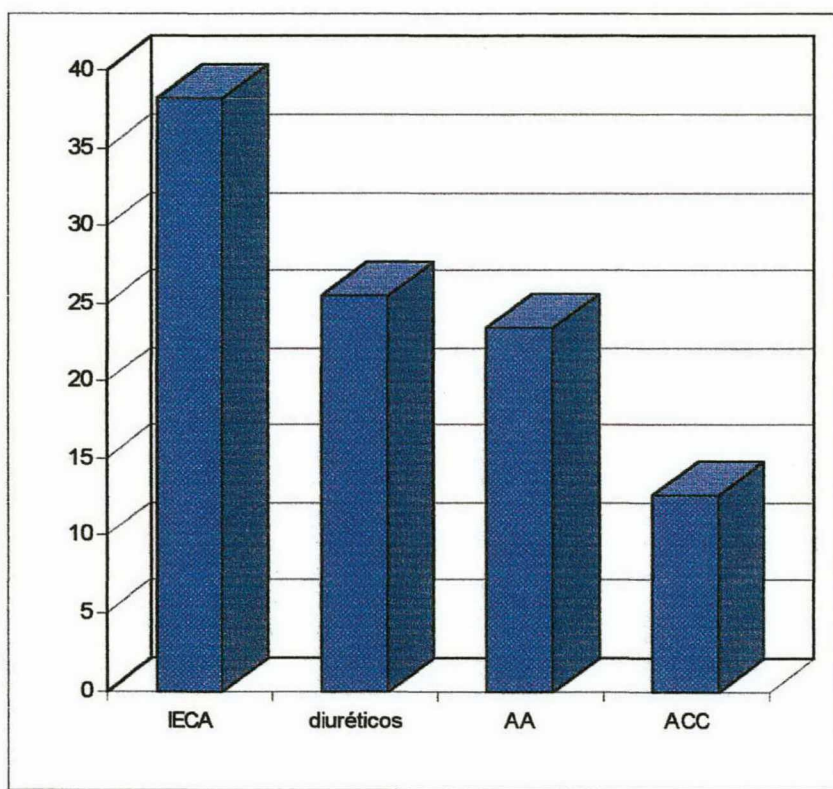
Tabela II - Classes de anti-hipertensivos utilizadas como monoterapia

DROGA - MONOTERAPIA	Nº DE PACIENTES	(%)
IECA	18	38,3
DIURÉTICOS	12	25,5
AA	11	23,4
ACC	06	12,7
TOTAL	47	100,0

*IECA= inibidores da enzima conversora da angiotensina II; AA = agonista alfa central e ACC= antagonistas dos canais de cálcio.

HU-UFSC/1997

Gráfico 2 Classes de anti-hipertensivos utilizadas como monoterapia



*IECA= inibidores da enzima conversora da angiotensina II; AA= agonista alfa central e ACC= antagonistas dos canais de cálcio.

HU-UFSC/1997

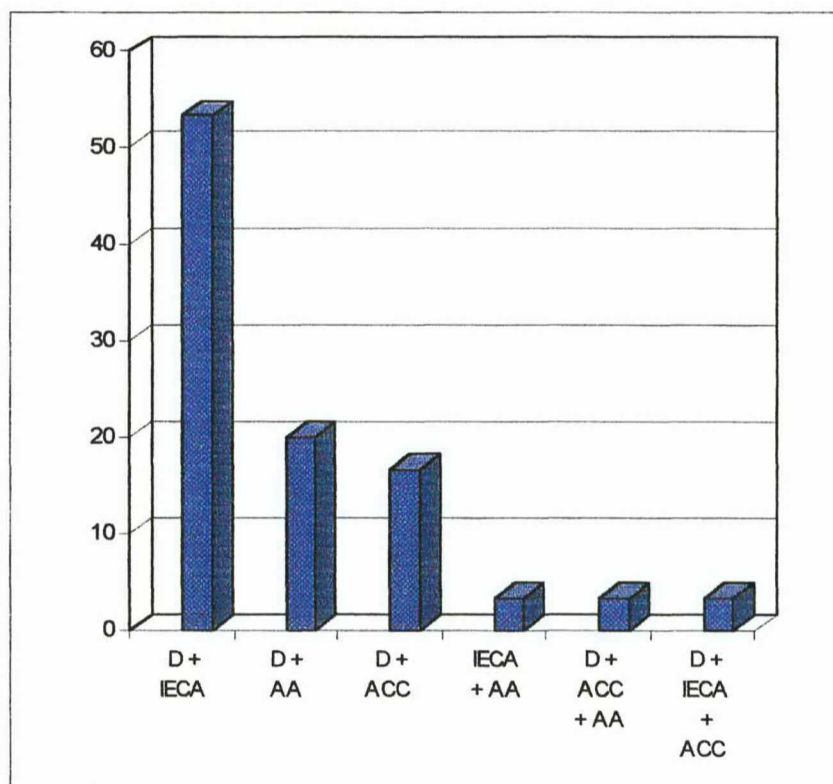
A associação mais prevalente foi o uso de diuréticos com IECA (16/30 (53,3%) , seguida de diurético com agonista alfa central (6/30 (20%)) e diurético com antagonistas dos canais de cálcio (5/30 (16,6%)). Outras associações (diurético, antagonistas dos canais de cálcio e agonista alfa central; diurético, IECA e antagonistas dos canais de cálcio; IECA e agonista alfa central) contribuíram com 10% (3/30) dos casos (tabela III e gráfico 3).

TABELA III - Classes de anti-hipertensivos utilizadas em terapia combinada

DROGA - ASSOCIAÇÕES	Nº DE PACIENTES	(%)
D + IECA	16	53,3
D + AA	06	20,0
D + ACC	05	16,6
IECA + AA	01	3,3
D + ACC + AA	01	3,3
D + IECA + ACC	01	3,3
TOTAL	30	100,0

*D diuréticos; IECA inibidores da enzima conversora da angiotensina II; AA agonista alfa central e ACC antagonistas dos canais de cálcio.

Gráfico 3 - Classes de anti-hipertensivos utilizadas em terapia combinada



*D = diuréticos; IECA = inibidores da enzima conversora da angiotensina II; AA = agonista alfa central e ACC = antagonistas dos canais de cálcio.

7. DISCUSSÃO

O ambulatório de Clínica Médica do Serviço de Medicina Interna do HU da UFSC dá assistência médica aos usuários, através de médicos que desenvolvem programa de pós-graduação (*“latu sensu”*) em Clínica Médica, sob a coordenação de professores universitários.

Esses profissionais são orientados através de atividades teórico-práticas, incluindo doenças como hipertensão arterial sistêmica e diabetes mellitus, que são prevalentes entre os pacientes atendidos neste local.

Levando-se em consideração esses aspectos, é importante identificarmos o tratamento farmacológico que está sendo instituído aos pacientes hipertensos e diabéticos por esses profissionais.

Encontramos os diuréticos como as drogas mais utilizadas (não levando-se em consideração se monoterapia ou terapia combinada) (37,6% das prescrições por droga).

Mesmo piorando o controle glicêmico e o perfil lipídico^{7,8,22}, são drogas que mostraram reduzir a morbi-mortalidade de origem cerebrovascular e cardiovascular^{1,7,9}, sendo a última a principal causa de morte entre os hipertensos em geral e também no paciente diabético^{3,4}.

Um ponto chave para o uso do diurético no hipertenso diabético, está relacionado em parte, ao excesso de volume plasmático inerente a esses pacientes, seja pelo estado hiperosmolar promovido pela hiperglicemia, com conseqüente retenção de líquido, seja pela incapacidade renal em lidar com uma dieta rica em sódio⁶.

O largo emprego dessas drogas, observado neste estudo, deve ter sido favorecido pelo baixo custo da medicação, o que tem que ser levado em consideração, principalmente quando se fala de rede pública de saúde. Quando se tem duas drogas de eficácia semelhante, diferindo apenas no preço, é racional que se opte pela mais acessível. Porém, o VI JNC preconiza que, quando uma das duas drogas for comprovadamente mais eficaz que a outra, o custo, apesar de relevante, deve ficar em segundo plano e o benefício do paciente deve ser o ponto crucial⁷.

Como segunda droga anti-hipertensiva mais utilizada, surgiram os inibidores da enzima conversora da angiotensina (33% das prescrições por droga). Um dado importante que este estudo mostrou foi o seguinte : como monoterapia, os IECA superaram os diuréticos, com 38,3% vs 25,5% dos 47 pacientes que tinham apenas uma droga prescrita. Sabe-se que as mesmas não pioram o perfil lipídico nem a resistência à insulina⁸ e têm um efeito nefroprotetor.

Nos diabéticos do tipo 2, não existem grandes estudos comprovando a sua eficácia na proteção de eventos cardiovasculares, responsável pela maioria das mortes nesses pacientes. Considerando-se que a hipertensão, por si só, é um dos maiores fatores de risco para as doenças cardiovasculares, a sua simples redução já acarretaria enorme benefício. Mesmo sendo uma das drogas mais indicadas, se não a mais, para o tratamento da hipertensão no diabético, ficam atrás em número de prescrições dos diuréticos, sendo o custo uma das explicações. Não há muitos estudos comprovando que reduzam a mortalidade de forma significativa mas, em pacientes com hipertensão e insuficiência

cardíaca ou infarto miocárdico com disfunção sistólica, demonstram reduzir a morbi-mortalidade¹.

A terceira droga em número de prescrições foram os agonistas alfa-central (representados pela metil-dopa), sendo utilizados em 17,4% do total das prescrições por droga e 23,4% dos 47 pacientes em uso de monoterapia. Tal como os diuréticos, o custo e a distribuição gratuita nos postos de saúde estiveram provavelmente implicados na frequência com que foram utilizadas, além de não interferirem negativamente na homeostase da glicose e no perfil lipídico do paciente^{5,8}. Dos efeitos colaterais, merecem consideração na hora da decisão terapêutica a hipotensão ortostática e a disfunção sexual²², principalmente nos diabéticos com disfunção autonômica.. Esses efeitos são uma das limitações ao seu uso neste tipo de paciente. Um novo representante destes agentes, a moxonidina, tem algumas vantagens em relação aos outros agonistas alfa central, por provocar menos hipotensão ortostática e aumentar a liberação de insulina melhorando o controle glicêmico^{8,23}.

Os antagonistas dos canais de cálcio ficaram com 11,9% do total de prescrições por droga, ocupando a quarta posição. Essas drogas não interferem na tolerância à glicose e no perfil lipídico^{4,22}, e podem trazer benefício quando certas condições estão associadas, como, por exemplo, insuficiência coronariana, algumas arritmias cardíacas e doença arterial periférica^{7,25}. Outro ponto importante a favor delas é o seu suposto efeito nefroprotetor¹⁵. Como alguns estudos mostram um aumento da mortalidade com o uso de certos ACC (diidropiridínicos), mais especificamente a nifedipina (curta duração), alguns autores sugerem que, caso se deseje optar por esta classe de anti-hipertensivos, seja dada preferência a outros representantes (não diidropiridínicos), como, por

exemplo, o verapamil e o diltiazem²⁵. Acreditamos que o custo e a falta de outros ACC com distribuição gratuita pela rede pública, com exceção da nifedipina, tenham sido fatores limitantes ao seu uso.

As três classes de anti-hipertensivos não prescritas foram : os vasodilatadores diretos, os antagonistas do receptor da angiotensina II e os bloqueadores beta-adrenérgicos.

Sabe-se que os vasodilatadores diretos induzem retenção de sódio e água e provocam estimulação simpática (com aumento da frequência cardíaca) como resposta ao efeito vasodilatador.

Os ARA II podem ser eficazes como monoterapia, mas são um grupo de drogas novas e com custo elevado, o que limita o emprego dessas medicações no tratamento da hipertensão. Em um estudo de pacientes idosos com insuficiência cardíaca, reduziu tanto a morbidade quanto a mortalidade¹.

Os beta-bloqueadores são agentes anti-hipertensivos que merecem um comentário especial. Mesmo piorando a hipoglicemia, prolongando-a e dificultando o seu reconhecimento⁴, e interferindo negativamente no controle metabólico (glicídico e lipídico)⁸, são drogas que comprovadamente diminuem a morbi-mortalidade no paciente hipertenso⁹ e, de forma semelhante, ou até mesmo superior, naquele paciente que, além da hipertensão, tem diabetes⁷.

Em um estudo onde se comparou o efeito do uso do beta-bloqueador na mortalidade dos pacientes pós-infarto do miocárdio, observou-se uma redução de 36% na mortalidade dos pacientes com DM que fizeram uso desta medicação em comparação aos que não a utilizaram²¹.

Outro ponto importante que deve ser levado em consideração é o seu baixo custo, analisando os riscos e benefícios para o seu uso, principalmente no

hipertenso diabético pós-infarto do miocárdio. Um problema freqüente em diabéticos⁴, e que pode ser agravado pelos beta-bloqueadores, é a doença vascular periférica^{9,26}.

Em relação à terapia combinada, a mais freqüente associação observada neste estudo foi a de um diurético com IECA (16/30 (53,3%)) nos pacientes que faziam uso de 2 ou mais drogas. O diurético agiria no excesso de volume extra-celular⁵, sendo a associação com um IECA vantajosa pelo seu efeito nefroprotetor^{9,20}, redução dos níveis tensionais e pela diminuição dos efeitos negativos dos diuréticos no perfil metabólico dos hipertensos com diabetes⁸. Sendo também descrito um efeito sinérgico entre IECA e diuréticos⁹.

8. CONCLUSÕES

As drogas mais utilizadas foram os diuréticos e os IECA, seja sob a forma de monoterapia ou em associação.

A literatura ressalta a neutralidade metabólica e o efeito nefroprotetor dos IECA, sendo os agentes anti-hipertensivos que parecem ter maior vantagem no tratamento farmacológico do hipertenso diabético.

9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1- III Consenso Brasileiro de Hipertensão Arterial. Campos do Jordão, São Paulo, 12-15 novembro: BG Cultural; 1998.
- 2- Braunwald E. Tratado de medicina cardiovascular. 4ªed. São Paulo: Roca; 1996.
- 3- Martinez TLR, Lourenço DM. Avaliação e conduta nos riscos trombo e aterogênicos. São Paulo: Art Plus; 1996.
- 4- Wyngaarden JB, Smith LH, Bennett JC. Cecil/Tratado de Medicina Interna. 19ªed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1993.
- 5- Zanella MT, Ferreira SRG, Ribeiro AB. Hipertensão arterial e diabete melito. Hipertensão 1998;1(2):55-60.
- 6- Arky RA, Caro JF, Johnson C, Knowler WC, McManus K, Moore MA, Sheps SG, et al. Treatment of hypertension in diabetes. Diabetes Care 1993;16:1394-1401.
- 7- The Sixth Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. Arch. Intern. Med. 1997;157:2413-45.

- 8- Kohlmann Jr O. Resistência à insulina e hipertensão e hipertensão arterial: relevância clínica. *Hipertensão* 1998;1(2):50-4.
- 9- Lapuz MHS. Diabetic Nephropathy. *Med Clin of North Am* 1997;81(3):679-89.
- 10- Riella MC. Princípios de nefrologia e distúrbios hidroeletrólitos. 3ªed.. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1996.
- 11- Muscelli E. Insulina-aspectos fisiológicos. *Hipertensão* 1998;1(2):46-9.
- 12- Zanella MT, Baptista M, Costa CHRM, Kohlmann NEB, Kohlmann Jr O, Ribeiro AB. Comparação entre os efeitos do captopril e da clortalidona sobre a tolerância à glicose e os níveis séricos da insulina em hipertensos essenciais. *Arq Bras Cardiol* 1996;67(1):47-52.
- 13- Pahor M, Ptsay BM, Furberg CD. Treatment of hypertensive patients with diabetes. *Lancet* 1998;351(9104):689-90.
- 14- Fatourechí V, Kennedy FP, Rizza RA, Hogan MJ. A practical guideline for management of hypertension in patients with diabetes. *Mayo Clin Proc* 1996;71(1):53-8.

15- Rossing P, Tarnow L, Boelskifte S, Jensen BR, Nielsen FS, Parving HH. Differences between nisoldipine and lisinopril on glomerular filtration rates and albuminuria in hypertensive IDDM patients with diabetic nephropathy during the first year of treatment. *Diabetes* 1997;46(3):481-7.

16- Velussi M, Brocco E, Frigato F, Zolli M, Muollo B, Maioli M, et al. Effects of cilazapril and amlodipine on kidney function in hypertensive NIDDM patients. *Diabetes* 1996;45(2):216-22.

17- Nielsen FS, Rossing P, Gall MA, Skott P, Smidt UM, Parving HH. Long term effect of lisinopril and atenolol on kidney function in hypertensive NIDDM subjects with diabetic nephropathy. *Diabetes* 1997;46(5):1182-8.

18- Estacio RO, Jeffers BW, Hiatt WR, Biggerstaff SL, Gifford N, Schrier RW. The effect of nisoldipine as compared with enalapril on cardiovascular outcomes in patients with non- insulin-dependent diabetes and hypertension. *N Engl J Med* 1998;338(10):645-52.

19- Hermans MP, Brichard SM, Colin I, Borgies P, Ketelslegers JM, Lambert AE. Long term reduction of microalbuminuria after 3 years of angiotensin-converting enzyme inhibition by perindopril in hypertensive insulin-treated diabetic patients. *Drugs of Today* 1995;21(A):21-7.

- 20- Navis G, Faber HJ, Zeeuw D, Jong PE. ACE inhibitors and the kidney. *ACE Inhibition* 1997;6(1):4-9.
- 21- Gottlieb SS, McCarter RJ, Vogel RA. Effect of beta-blockade on mortality among high-risk patients after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998;339(8):489-97.
- 22- Ewald GA, Mckenzie CR. *Manual de Terapêutica Clínica*. 28⁹ ed. Rio de Janeiro: Medsi ; 1996.
- 23- Leães CGS, Rosito GA. Moxonidina. Um novo anti-hipertensivo de ação central. *Arq Bras Cardiol* 1998;70(6):443-8.
- 24- Messerli FH, Grossman E. Proteção de órgão-alvo na hipertensão e no diabetes: a promessa da terapêutica combinada. *By Heart* 1997;1(2):17-8.
- 25- Nobre F. A controvérsia sobre o uso dos antagonistas do cálcio. *Kardia* 1998;1(1):24-7.
- 26- Chaves Jr H. Betabloqueadores adrenérgicos. *Kardia* 1998;1(1):35-6.

NORMAS ADOTADAS

As normas adotadas foram da Convenção de Vancouver - Canadá, conforme a 5^a edição, com algumas adaptações: Comitê Internacional de Editores de Revistas Médicas. Requisitos Uniformes para Originais submetidos à Revistas Biomédicas, publicadas no Jornal de Pediatria em 1997;73:213-24.

RESUMO

Tratamento Farmacológico da Hipertensão no Paciente com Diabetes

Boff LR e Stamm AMNF

Objetivo: Verificar se as classes de anti-hipertensivos mais utilizadas no tratamento ambulatorial da hipertensão nos pacientes diabéticos, são as que aparentam ter maior vantagem neste tipo de paciente, segundo a literatura.

Métodos: foram analisados 77 prontuários de pacientes atendidos no ambulatório do HU da UFSC, no período de janeiro a junho de 1997, com diagnóstico de hipertensão arterial sistêmica e diabetes mellitus, obtendo-se dados sobre idade, raça, sexo, tipo de diabetes (1 ou 2) e última(s) medicação(s) anti-hipertensiva(s) prescrita(s).

Resultados: 94,8% (73/77) eram brancos; 90,9% (70/77) tinham idade ≥ 50 anos; 75,3% (58/77) pertenciam ao sexo feminino e todos eram diabéticos do tipo 2. Os diuréticos foram os primeiros em número de prescrições por droga (41/109 (37,6%)), seguido pelos inibidores da enzima conversora da angiotensina II (IECA) (36/109 (33%)), agonista α -central (19/109 (17,4%)) e antagonistas dos canais de cálcio (13/109 (11,9%)). A monoterapia (47/77 (61%)) predominou.

Conclusão: as drogas mais utilizadas foram os diuréticos e os IECA, como monoterapia ou em associação. A literatura ressalta a neutralidade metabólica e

efeito nefroprotetor dos IECA, sendo os agentes anti-hipertensivos que parecem ter maior vantagem no tratamento da hipertensão no diabetes.

SUMMARY

Pharmacological Treatment of Hypertension in the Patient with Diabetes

Boff LR and Stamm AMNF.

Aim: To determine whether the most utilized classes of anti-hypertensive in the out-patient treatment of hypertension in diabetic patients, are the most advantageous in this kind of patient, according to the literature.

Methods: There was an analysis of 77 medical records of patients with the diagnosis of systemic arterial hypertension and diabetes mellitus, attended in the out-patient clinic of the HU at UFSC, over the period from January to June 1997, data were gathered on age, sex, type of diabetes(1 or 2) and the last anti-hypertensive medication prescribed.

Results: 94,8%(73/77) were white; 90,9%(70/77) were ≥ 50 years old; 75,3%(58/77) were of the female sex and all were type 2 diabetes. Diuretics were first in number of prescriptions per drug(41/109(37,6%)), followed by angiotensine II converting enzyme inhibitors(IECA)(36/109(33%)), alpha-central agonist(19/109(17,4%)) and calcium antagonists(13/109(11,9%)). Monotherapy predominated(47/77(61%)).

Conclusion: The most utilized drugs were diuretics and IECA, both as monotherapy and associated with others. The literature emphasizes the metabolic neutrality and the nephroprotective effect of the IECA, which are the

anti-hypertensive agents that seem to offer the greatest advantage in the treatment of hypertension in diabetes.

TCC
UFSC
CM
0384

Ex. I

N.Cham. TCC UFSC CM 0384

Autor: Boff, Luciani Ramo

Título: Tratamento farmacológico da hi



972805655

Ac. 253533

Ex. I UFSC BSCCSM